

8) 2-Oxo-6-methyl-piperidin, 2-Methyl-piperidon-(6), Lactam der  $\delta$ -Amino-capronsäure (VI).

2 g des ungesättigten Lactams V wurden in Äthanol mit  $\text{PtO}_2$  als Katalysator hydriert. In 3 Stdn. wurden 460 ccm  $\text{H}_2$  aufgenommen. Das gesättigte Lactam ließ sich aus Essigester in glänzenden Krystallblättchen gewinnen. Schmp. 84—85<sup>05</sup>).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON}$  (113). Ber. C 63.67, H 9.80. Gef. C 63.78, 63.62, H 9.64, 9.60.

9)  $\delta$ -Amino-capronsäure.

3 g Piperidon VI wurden mit 20 g Bariumhydroxyd in 200 ccm Wasser 4 Stdn. auf dem Dampfbad gehalten. Danach war fast alles in Lösung gegangen. Vom Barium wurde mit verd. Schwefelsäure befreit und eingedampft; der Rückstand mit Methanol ausgezogen. Es hinterblieben nach dem Verdampfen 2.9 g einer aus Methanol-Äther gut krystallisierenden Aminosäure vom Schmp 172<sup>0</sup>.

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$  (131.1). Ber. C 54.92, H 10.00, N 10.68. Gef. C 54.77, H 9.75, N 10.43.

*N*-Benzoyl- $\delta$ -amino-capronsäure: 2.6 g  $\delta$ -Amino-capronsäure wurden in 15 ccm 2-n. NaOH und 5 ccm Wasser gelöst und mit 4.6 ccm Benzoylchlorid in 46 ccm 2-n. NaOH bei 30<sup>0</sup> versetzt. Nach mehrmaligem Durchschütteln wurde das Reaktionsgemisch mit einem Male fest. Mit 6.8 ccm konz. Salzsäure wurde angesäuert und das entstehende feste Produkt abgenutscht. Durch 3-maliges kräftiges Auskochen mit zusammen 150 ccm Ligroin wurde die Benzoesäure abgetrennt. Zur Analyse wurde aus wäbr. Alkohol und aus Alkohol-Äther krystallisiert. Schmp. 146<sup>0</sup>. H. Bunzel<sup>5)</sup> gibt 148<sup>0</sup> an.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$  (235.1). Ber. C 66.34, H 7.29, N 5.95. Gef. C 66.50, H 7.43, N 5.89.

Hrn. W. Schulz haben wir für Unterstützung bei der Ausführung der Versuche zu danken.

## 64. Otto Dann: Aminocarbonsäureester des Furans, Thiophens und Thiazols.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin, Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]  
(Eingegangen am 19. Februar 1943.)

Seit der Einführung des Ritsertschen Arästhesins<sup>1)</sup> (I) und der Entdeckung des Novocains (II) durch Einhorn<sup>2)</sup> ist die *p*-Amino-benzoesäure, trotz überaus zahlreicher Versuche in anderer Richtung<sup>3)</sup>, die Grundlage der meisten praktisch verwendeten, synthetischen Lokalanästhetika geblieben<sup>4)</sup>. Von den vielen Variationen des Novocain-Moleküls (II) betrafen die meisten, einschließlich der wenigen von industrieller Bedeutung<sup>5)</sup>,

<sup>1)</sup> C. 1902 I, 1415.      <sup>2)</sup> A. Einhorn u. E. Uhlfelder, A. 371, 125 [1909].

<sup>3)</sup> Siehe z. B. bis 1926 etwa: S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, 6. Aufl., S. 372—408.

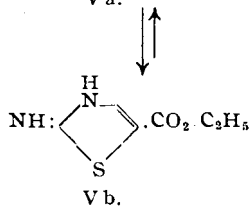
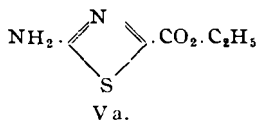
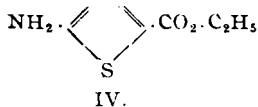
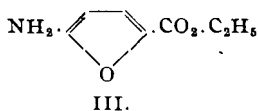
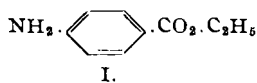
<sup>4)</sup> Siehe a) H. Braun (neu bearbeitet von A. Löwen), Die örtliche Betäubung (1933) S. Aufl., S. 107—155. — In Hefters Handbuch der experiment. Pharmakologie; b) E. Poulsson, Die Cocaingruppe, Bd. 2, I. S. 153—173 [1920] und die neuere Entwicklung bis 1936 etwa; c) W. Laubender, Lokalanästhetika, Bd. 8, S. 1—16, sowie d) A. D. Hirschfelder u. R. N. Bieter, Local Anesthetics, Physiologic. Rev. 12, 217 bis 240 [1932].

<sup>5)</sup> O. Schaumann, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. 190, 30 [1938], R. Adams u. Mitarbeiter, Journ. Amer. chem. Soc. 59, 2248 [1937]; Fußn. 4 c) und 4d).

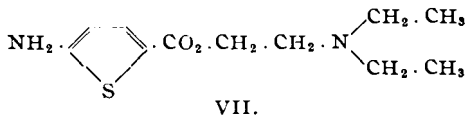
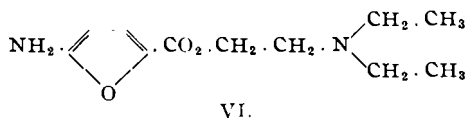
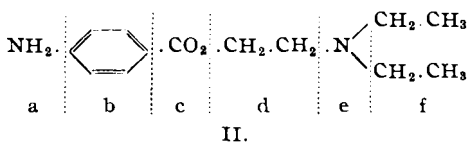
die chemisch leicht veränderlichen Kohlenstoffketten in den Abschnitten d und f der Alkoholkomponente. Die freie Aminogruppe a würde nur im Pantocain mit durchschlagendem Erfolg verändert; eine andere Umwandlung des Anästhesins<sup>6)</sup> und Untersuchungen über die Bedeutung der Carboxylgruppe c im Novocain<sup>7)</sup> haben keine breite Bedeutung erlangt. Das gleiche gilt für den Ersatz des Benzolkerns b durch Naphthalin<sup>8)</sup> und Diphenyl<sup>9)</sup>.

Im Hinblick auf die Wirkung der *p*-Amino-benzoesäure als Wuchsstoff und als Antagonist zu den Sulfonamiden<sup>10)</sup> sowie als Grundlage für Lokalanästhetika interessierte die Spezifität des Moleküls erneut. Über die Darstellung und die örtlich betäubende Wirksamkeit der dem Anästhesin (I) und Novocain (II) entsprechenden Ester III—VII mit dem Furan-, Thiophen- und Thiazol-Ring wird im folgenden berichtet.

Anästhesin



Novocain



<sup>6)</sup> H. Thoms u. K. Ritsert, Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **31**, 65 [1921].

<sup>7)</sup> K. Fromherz, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. **76**, 257 [1914]; **93**, 34 [1922]; F. L. Pymán, Journ. chem. Soc. London **111**, 167 [1917]; Dtsch. Reichs-Pat. 187593; Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **8**, 1007 [1907]; L. S. Fosdick u. H. L. Hansen, Journ. Pharmacol. exper. Therapeut. **50**, 323 [1934].

<sup>8)</sup> S. J. Ssergijewskaja u. W. W. Nesswadba, C. **1939** I, 4310 (Chem. Journ. Ser. A. Journ. allgem. Chem. **8** [70] 924 [1938]); F. F. Blicke u. H. C. Parke, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 1200 [1939].

<sup>9)</sup> F. H. Case u. E. Koff jr., C. **1941** II, 2317 (Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 508 [1941]).

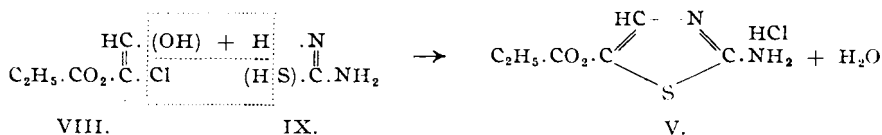
<sup>10)</sup> Siche z. B. die Zusammenfassung: R. Kuhn, Chemie **55**, 1 [1942]; R. Kuhn, E. F. Möller, G. Wendt u. H. Beinert, B. **75**, 711 [1942]; daselbst Hinweis auf frühere Literatur.

## Darstellung.

Schon R. Marquis<sup>11)</sup> hat den 5-Amino-furan-carbonsäure-(2)-äthylester (III) durch Nitrierung des Brenzschleimsäureäthylesters und Reduktion des entstandenen 5-Nitro-brenzschleimsäureäthylesters mit amalgamiertem Aluminium erhalten. Seine Formel steht fest<sup>12)</sup>. Allerdings berichteten weder er noch spätere Bearbeiter<sup>13)</sup> über die deutliche Anästhesiewirkung dieser Substanz.

Nach den Erfolgen beim Cocain<sup>14)</sup> und anderen Alkaminestern<sup>15)</sup> hatte Steinkopf daran gedacht, auch im Anästhesin und Novocain den Benzolring durch den Thiophen-Ring zu ersetzen<sup>16)</sup>. Die Aminothiophencarbonsäure, welche bei einleitenden Versuchen durch Reduktion eines Nitrothiophencarbonsäure-Gemisches erhalten worden war, erwies sich aber als so wenig beständig, daß auf die Verfolgung des Gedankens verzichtet wurde. Nun hatte Marquis<sup>11)</sup> für die Aminofurancarbonsäure gezeigt, daß sie beim Verseifen des Äthylesters gar nicht gefaßt werden kann, sondern sich gleich weiter zersetzt. Da die aromatischen Eigenschaften in der Reihenfolge Benzol, Thiophen, Furan abnehmen, mußte der Äthylester der Aminothiophencarbonsäure beständig sein. Das Thiazol, welches sich vom Pyridin durch Ersatz einer Vinylengruppe durch Schwefel ableitet, wurde in diese Untersuchung einbezogen, weil vom  $\alpha$ -Amino-pyridin<sup>17)</sup> sowie von Thiazolderivaten<sup>18)</sup> lokalanästhetische Wirkungen bekannt waren.

Die Darstellung des 2-Amino-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylesters verläuft glatt aus Formylchloroessigester VIII<sup>19)</sup> und Thioharnstoff IX in absolutem Alkohol.



Der schön krystallisierende Ester V zeichnet sich durch Beständigkeit aus und läßt sich ohne Schwierigkeit zur 2-Amino-thiazol-carbonsäure-(5)-verseifen.

Die direkte Übertragung des von R. Marquis beschrittenen Weges vom Furan auf Thiophen zur Darstellung des 5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylesters liefert in einer Gesamtausbeute von 49% d. Th. (auf Thiophen als Ausgangsmaterial bezogen) erwartungsgemäß ein Isomerengemisch. Wie

<sup>11)</sup> Ann. Chim. [8] 4, 255 usw. [1905].

<sup>12)</sup> J. Rinkes, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 49, 1169 [1930]; B. T. Freure u. J. R. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 1144 [1933].

<sup>13)</sup> H. Gilman u. G. F. Wright, C. 1931 I, 3687 (Iowa State College Journ. Science 5, 87 [1931]); J. Rinkes, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 51, 353 [1932].

<sup>14)</sup> W. Steinkopf u. W. Ohse, A. 437, 14 [1924].

<sup>15)</sup> W. Steinkopf u. W. Ohse, A. 448, 205 [1926].

<sup>16)</sup> W. Steinkopf u. P. J. Müller, A. 448, 210 [1926].

<sup>17)</sup> R. Camps, Arch. Pharmaz. 240, 347 [1902]; A. Pitini, C. 1917 I, 893; O. Seide, B. 57, 1803 [1924].

<sup>18)</sup> K. Ballowitz, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 163, 687 [1932]; R. Adams, B. S. Friedemann u. M. Sparks, Journ. Amer. chem. Soc. 59, 2262 [1937].

<sup>19)</sup> W. Wislicenus, B. 43, 3530 [1910].

schon J. Rinkes gezeigt hatte, beträgt das Verhältnis von 5-Nitro- zur 4-Nitro-Verbindung beim Nitrieren der Thiophencarbonsäure-(2) etwa 2:1. Er las die stark verschiedenen krystallisierenden Methylester<sup>20)</sup> aus.

Da in vorliegender Untersuchung auf die reinen *p*-Verbindungen besonderer Wert gelegt wurde, erwies sich der Weg über das ebenfalls von J. Rinkes<sup>21)</sup> genauer untersuchte 5-Nitro-2-jod-thiophen als brauchbarer. Das Jodatome läßt sich darin mit KupferI-cyanid in kochendem Pyridin leicht durch die Nitrilgruppe ersetzen. Nach Verseifen mit konz. Salzsäure und Verestern mit Diazoäthan erhält man den reinen 5-Nitro-thiophencarbonsäure-(2)-äthylester in einer Gesamtausbeute von 26% d. Th. (auf Thiophen als Ausgangsmaterial bezogen). Die  $\beta$ -Diäthylamino-äthylester bilden sich in üblicher Weise aus den Säurechloriden und dem Alkohol in Benzol.

Bei der Reduktion der Nitrogruppe:n mit amalgamiertem Aluminium<sup>22)</sup> liefert der 5-Nitro-furan-carbonsäure-(2)- $\beta$ -diäthylamino-äthylester nur hoffnungslose Schmierien. Von der Vorstellung ausgehend, daß die Alkalität der Diäthylamino-Verbindung denkbare Kondensationen beschleunige, führt das Durchleiten von CO<sub>2</sub> während der Reduktion zum gewünschten Erfolg. Auch in anderen Fällen erweist sich dieses Verfahren als sehr vorteilhaft. So liefert beim Nitrobreuzschleimsäureäthylester das Marquissche Vorgehen rotgefärbtes Rohprodukt, und auch die katalytische Reduktion<sup>13)</sup> läßt gefärbtes Material anfallen, während mit CO<sub>2</sub> sofort weiße Krystalle in besserer Ausbeute erhalten werden.

#### Anästhetische Eigenschaften.

Auf die Zunge gebracht<sup>23)</sup> verhalten sich die Äthylester-Derivate des Benzols (I), Thiophens (IV) und Furans (III) ganz gleich. Zunächst schmecken sie nicht unangenehm bitter und bewirken dann ein anhaltend stumpfes Gefühl. Die Dauer der Anästhesiewirkung beim Bepudern der Cornea des Kaninchens ist bei allen drei Substanzen auch etwa dieselbe<sup>24)</sup> (Tafel 2). Der 2-Amino-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester (V) hingegen schmeckt nicht charakteristisch und ruft keine Anästhesie hervor, obwohl seine Wasserlöslichkeit nicht grundsätzlich von der des Anästhesins (I) abweicht. Die vorgenannten drei Verbindungen unterscheiden sich im Zungentest deutlich von jenem viel verbreiteteren Typ anästhesierender Verbindungen<sup>25)</sup>, welche zuerst scharf brennend schmecken und dann erst Empfindungslosigkeit erzeugen, zu denen etwa das  $\alpha$ -Amino-pyridin<sup>17)</sup> sowie der Pyrrol-carbonsäure-(2)-äthylester<sup>26)</sup> und der Benzylalkohol<sup>27)</sup> gehören.

Auf das Ergebnis bei den Äthylestern hin wurden nun die Novocain-Analoga des Furans VI und des Thiophens VII dargestellt, welche alle unspezifisch bitter schmecken. Nach dem orientierenden Hautquaddel-Test<sup>28)</sup>,

<sup>20)</sup> Rec. Trav. chim. Pays-Bas **52**, 538 [1933].

<sup>21)</sup> Rec. Trav. chim. Pays-Bas **53**, 648 [1934].

<sup>22)</sup> H. Wislicenus u. L. Kaufmann, B. **28**, 1326 [1895].

<sup>23)</sup> F. Wöhler u. A. Niemann, A. **114**, 216 [1860].

<sup>24)</sup> M. Stürmer u. R. Lüders, Dtsch. med. Wschr. **34**, 2310 [1908].

<sup>25)</sup> Siehe dazu Fußn. 4a), S. 58.

<sup>26)</sup> F. F. Blicke u. E. S. Blake, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 235 [1930].

<sup>27)</sup> D. F. Macht, Journ. Pharmacol. exper. Therapeut. **11**, 263, 389, 419 [1918].

<sup>28)</sup> Siehe Fußn. 4a), S. 59 usw.





den Hr. Prof. F. Eichholtz vom hiesigen pharmakologischen Institut in dankenswerter Weise vornahm, erweist sich das Thiophenderivat VII deutlich als ebenso wirksam wie Novocain (II), während die Furanverbindung VI sehr stark dahinter zurückbleibt (Tafel 3). Damit gleichen die Verhältnisse auffallend jenen beim Cocain, wo auch der Thiophenring gleichwertig den Benzolring ersetzt<sup>14</sup>), während der Furanring eine ganz erhebliche Abschwächung verursacht<sup>29</sup>). Dieselbe Reihenfolge in der Abnahme der lokalanästhetischen Wirksamkeit hatten H. Gilman und Mitarbeiter bei den Estern des Diäthylaminoäthanol mit den einfachen Carbonsäuren des Benzols, Pyrrols, Thiophens und Furans gefunden<sup>30</sup>); darüber hinaus stellten sie den Zusammenhang mit ungesättigten Paraffincarbonsäuren her<sup>31</sup>) und zeigten damit einen sehr bemerkenswerten pharmakologischen Übergang von den aromatischen zu den konjugiert ungesättigten Verbindungen<sup>32</sup>).

### Physikalisch-chemischer Vergleich.

Auch in der jetzt dargestellten Reihe strukturell ähnlicher Verbindungen entsprechen den pharmakologischen Abstufungen solche im physikalischen und chemischen Verhalten. So liegen die Schmelzpunkte der betrachteten Verbindungen des Thiazols und Furans über denjenigen des Thiophens und Benzols.

Tafel 1. Schmelzpunkte in °C.

(Die im Versuchsteil nicht angegebenen Daten entstammen Beilsteins Handbuch der organischen Chemie.)

a	b	—NO <sub>2</sub> —CO <sub>2</sub> .C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—NH <sub>2</sub> —CO <sub>2</sub> .C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—NH.CO.CH <sub>3</sub> —CO <sub>2</sub> .C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—NO <sub>2</sub> —CO <sub>2</sub> .C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	—NH <sub>2</sub> .HCl —CO <sub>2</sub> .C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
		57	92	110	<20	156
		64	53	162	<20	157
		101	95	177	60	157
			160	212		

Die Basizität der Amino-Gruppe nimmt von den carbocyclischen zu den heterocyclischen Verbindungen deutlich ab. Z. B. zeigt die 2-proz. Lösung von Novocain-hydrochlorid (II) in 0,8-proz. NaCl-Lösung p<sub>H</sub> 4,5, während die Thiophen-(VII) und die Furan-Verbindung (VI) p<sub>H</sub> 3,9 (Lyphan-Papier) aufweisen. Ferner lösen sich einige Milligramm acetyliertes Anästhesin in 1 cm

<sup>29</sup>) M. Kacnelson u. J. L. Goldfarb, C. 1937 I, 3806 (Compt. rend. [Doklady] Acad. Sci. URSS 1936, IV, 413—416); P. G. Menschakow, C. 1938 II 1991 (Bull. Biol. Méd. exper. URSS 4, 269 [1937]).

<sup>30</sup>) H. Gilman u. R. M. Pickens, Journ. Amer. chem. Soc. 47, 252 [1925].

<sup>31</sup>) H. Gilman, I. C. Heckert u. R. Mc Cracken, Journ. Amer. chem. Soc. 50, 437 [1928].

<sup>32</sup>) Th. Wagner-Jauregg u. E. Helmert, B. 71, 2538 [1938].

2-*n*. Natronlauge nur zum geringsten Teil auf, während seine heterocyclischen Analoga sich spielend lösen<sup>11)</sup>.

Die bekannte Farbreaktion mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd in Eis-essig<sup>33)</sup> geben nur die lokalanästhetisch wirksamen Aminoester und ihre Hydrochloride, wobei eine deutliche Abstufung festzustellen ist. Anästhesin und Novocain, die Abkömmlinge des Benzols, färben nach 5 Min. die Lösung tiefgelb; jene des Thiophens (IV, VII) orange; die des Furans (III, VI) rot; während das Thiazolderivat V auch beim Erwärmen gar nichts zeigt. Diese Verbindung liegt nicht in der Amin-Form Va vor. Ihr Verhalten entspricht vielmehr der Imin-Form Vb. Einige Milligramm des Esters, in wenigen Tropfen 2-*n*. Salpetersäure gelöst, liefern bei Zugabe von 2-*n*. Silbernitratlösung einen weißen, krystallisierten Niederschlag. Diese für die :NH-Gruppe spezifische Reaktion<sup>34)</sup> erfolgt bei den örtlich betäubenden Estern dieser Reihe nicht.

### Beschreibung der Versuche.

Alle Schmelzpunkte im Berl-Block unkorrigiert.

#### 2-Amino-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester (V).

Hydrochlorid: Zu 7.6 g Thioharnstoff (0.1 Mol) (IX), in 80 ccm heißem, absol. Alkohol gelöst, wurden 16 g Formylchloroessigester (0.1 Mol + 5%) (VIII)<sup>19)</sup> gegeben, die Mischung 5 Min. gekocht und über Nacht erkalten gelassen. Es schied sich 12.4 g (60% d. Th.) weiße Krystalle vom Schmp. 184<sup>0</sup>, nach 3 Tagen aus der Mutterlauge weitere 5.1 g (24% d. Th.) gelblicher Krystalle vom Schmp. ~173<sup>0</sup> ab. Das reine, aus Äthanol-Essigester krystallisierte Hydrochlorid schmolz bei 185—186<sup>0</sup>. Die 10-proz., wäbr. Lösung reagierte stark sauer ( $p_{11} \sim 1$ ) und trübte sich beim Erwärmen infolge Hydrolyse.

$C_8H_9O_2N_2ClS$  (208.7). Ber. C 34.70, H 4.37, N 13.42. Gef. C 34.81, H 4.55, N 13.42.

1 g Esterhydrochlorid (0.005 Mol) wurde in 10 ccm Wasser gelöst und unter Umschütteln die Lösung von 0.45 g  $NaHCO_3$  in 10 ccm Wasser zutropft. Der reine, wassergewaschene Niederschlag wog getrocknet 0.8 g (94% d. Th.). Zur Analyse aus Benzol oder Essigester umkrystallisiert, schmolz der weiße Ester V bei 158—160<sup>0</sup>. Er war vollkommen geschmacklos und anästhesierte nicht.

Zur Löslichkeitsbestimmung wurde 0.1 g Ester mit 30 ccm Wasser 8 Stdn. bei 20<sup>0</sup> geschüttelt. Beim Eindampfen von 10 ccm der filtrierten Lösung im Trockenschrank bei 105<sup>0</sup> hinterblieben über  $P_2O_5$  5.2 mg Substanz, die infolge Verseifung bei 148—157<sup>0</sup> schmolz. Die daraus zu 0.05% sich ergebende Wasserlöslichkeit fällt in die Reihe der *p*-Amino-benzoesäure-Derivate, bei deren Äthylester 0.08% und bei deren Propylester 0.04% angegeben werden<sup>35)</sup>.

$C_8H_9O_2N_2S$  (172.2). Ber. C 41.85, H 4.68, N 16.27. Gef. C 42.20, H 4.76, N 16.29.

#### 2-Acetamino-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

Eine Probe Aminoester V wurde in der 6-fachen Menge Essigsäureanhydrid bis zur Lösung erwärmt und die nach dem Abkühlen ausgefallene

<sup>33)</sup> H. Tauber u. St. Laufer, Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 1488 [1941].

<sup>34)</sup> Siehe F. Feigl, Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen, 2. Aufl., S. 91—93.

<sup>35)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 218389, (Frdl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **9**, 973 [1910]).

Substanz aus Äthanol umkrystallisiert. Der reinweiße, geschmacklose 2-Acetamino-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylester schmolz bei 210—212° und löste sich leicht in 2-n. Natronlauge, nicht dagegen in 2-n. Salzsäure.

$C_8H_{10}O_3N_2S$  (214.2). Ber. N 13.08. Gef. N 12.83.

#### 2-Amino-thiazol-carbonsäure-(5).

Zu 0.9 g Ester V (0.005 Mol), gelöst in 30 ccm Alkohol, wurde eine kochendheiße Lösung von 1.6 g Bariumhydroxyd (0.005 Mol) in 50 ccm Wasser gegeben und die Mischung über Nacht stehengelassen. Nach dem Einengen auf die Hälfte unter vermindertem Druck und Zugabe von 50 ccm Wasser fiel mit der äquivalenten Menge 2-n. Schwefelsäure alles Ba<sup>++</sup>. Der nach dem Verjagen des Wassers im Wasserstrahlvakuum hinterbliebene, bräunliche Rückstand ergab nach der Umkrystallisation aus Alkohol oder Wasser und Aktivkohle reinweiße Krystallflocken, wobei in jedem Falle die Lösung zunächst stark eingengt werden mußte. Da die 2-Amino-thiazol-carbonsäure-(5) beim Erhitzen sich unter Dunkelfärbung zersetzte, hing der Schmelzpunkt von der Erhitzungsdauer ab. Bei üblichem Anheizen von Zimmertemp. an schmolz das Analysenprodukt bei 178°, wenn bei 172° begonnen wurde, erst bei 185°.

3.450 mg Sbst.: 4.96 ccm 0.01-n. HCl. — 1.560 mg Sbst.: 0.245 ccm N<sub>2</sub> (23°, 755 mm). (Unterwerte bei der Stickstoffbestimmung nach Dumas, nach Kjeldahl richtiges Ergebnis.)

$C_4H_4O_2N_2S$  (144.15). Ber. C 34.10, H 2.86, N 19.89. Gef. C 34.15, H 3.07, N 20.14, 17.99

#### 5-Amino-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylester (IV).

5-Nitro-2-jod-thiophen<sup>21)</sup>: Unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung wurden 63 g (1 Mol) Salpetersäure (d 1.52) zu 200 ccm (2 Molen) Essigsäureanhydrid bei höchstens —5° getropft. Zu dieser Lösung kam tropfenweise unter Beibehaltung einer Reaktionstemp. < —10° die Mischung von 105 g (0.5 Mole) 2-Jod-thiophen<sup>38)</sup> und 100 ccm (1 Mol) Essigsäureanhydrid. Nachdem das Ganze 2 Stdn. unter —10° fertig reagiert hatte, fiel beim unverzüglichen, kräftigen Einrühren der Lösung in 1 l Eiswasser + 500 g gemahlenes Eis das reingelbe, feste Reaktionsprodukt aus, das abgenutscht und wassergewaschen bei 55—60° schmolz. Aus 1 l Methanol und Aktivkohlezugabe ließen sich 77 g (60% d. Th.) prismatische, gelbe Nadeln erhalten vom Schmp. 70—75°, die für die Weiterverarbeitung genügend rein waren. In Übereinstimmung mit J. Rinke's schmolz durch Weiterkrystallisation aus Methanol, dann Benzin bestgereinigtes 5-Nitro-2-jod-thiophen bei 75—77°; bei 130—132° schmelzendes 3-Nitro-2-jod-thiophen<sup>21)</sup> ließ sich ebenfalls aus der Mutterlauge neben 2.5-Dijod-thiophen isolieren. Gegenüber alkohol. Alkali unterschieden sich die beiden Isomeren deutlich, indem nur 5-Nitro-2-jod-thiophen sich nach 5 Min. über Gelb nach Orange färbte, während 3-Nitro-2-jod-thiophen sich in dieser Zeit nicht veränderte. Eine kleine Probe von beiden auf die Zunge gebracht, schmeckte im ersten Augenblick süß, um rasch widerlich zu brennen.

5-Nitro-2-cyan-thiophen: Die Auflösung von 25.5 g (0.1 Mol) 5-Nitro-2-jod-thiophen und 10 g (0.1 Mol + 10%) KupferI-cyanid in 150 ccm Pyridin wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, das Lösungs-

<sup>38)</sup> Org. Syntheses 12, 44 [1932].

mittel im Wasserstrahlvakuum verjagt und der Rückstand mit 80, 40, 40 ccm kochendem Benzol ausgezogen. Nach dem Filtrieren der erkalteten, dunkelbraunen Lösung und Abdampfen des Benzols ging bei der Destillation im Schwertkolben unter 15 mm bis 220° Luftbadtemp. und Wasserkühlung das in großen, blaßgelben Krystallen erstarrende Nitril über, welches ohne weiteres verseift werden konnte. Aus Petroläther krystallisierte das reine 5-Nitro-2-cyan-thiophen in langen, weißen Nadeln vom Schmp. 46—47°, die in kleinen Mengen deutlich süß, in größeren brennend schmeckten.

$C_5H_2O_2N_2S$  (154.1). Ber. C 39.26, H 1.31. Gef. C 38.83, H 1.24.

5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)<sup>20</sup>): Nach 2-stdg. Kochen des Nitrils mit 400 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß bildete sich eine homogene, hellgelbe Lösung, aus der über Nacht im Eisschrank leicht gefärbte Nadeln anfielen. Aus 300 ccm Wasser + Aktivkohle umkrystallisiert, ließen sich 11.2 g weiße Nadelchen erhalten (64% d. Th. auf 5-Nitro-2-jod-thiophen ber.), deren Schmp. 156.5—158° mit dem von J. Rinke<sup>20</sup>) angegebenen übereinstimmte. Die 5-Nitro-2-thiophen-carbonsäure-(2) schmeckte flüchtig süß, dann stark bitter.

5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylester: a) Durch Verestern der Säure mit Diazoäthan: 4.3 g (0.025 Mole) 5-Nitro-2-thiophen-carbonsäure-(2) wurden in überschüss. äther. Diazoäthanlösung<sup>37</sup>) über Nacht gelöst belassen. Nach Verjagen des Äthers hinterblieb der rötliche, zur Weiterverarbeitung genügend reine Äthylester vom Schmp. 62—64° in quantitat. Ausbeute. Aus Petroläther umkrystallisiert und bei 70° (Ölbad) und 12 mm sublimiert, fiel der reine 5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylester in weißen Nadelchen vom Schmp. 63—64.5° an, die intensiv süß schmeckten.

$C_7H_7O_4NS$  (201.1). Ber. N 6.97. Gef. N 7.02.

b) Durch Nitrieren von Thiophencarbonsäureäthylester: Zur Darstellung der Thiophen-carbonsäure-(2) wurde die Oxydation von Acetothienon<sup>38</sup>) bevorzugt<sup>39</sup>) gegenüber der Grignardierung des 2-Jod-thiophens<sup>40</sup>), da nach dem ersten Verfahren 72% d. Th. (auf Thiophen als Ausgangsmaterial bezogen) sich erhalten ließen, während nach dem zweiten etwa 62% zu erwarten waren. Die Veresterung mit absol. Äthylalkohol erfolgte nach B. B. Corson, E. Adams, R. W. Scott<sup>41</sup>), wobei aus 39.3 g Säure 44.3 g (93% d. Th.) Thiophencarbonsäureäthylester vom Sdp.<sub>14</sub> 94.5° erhalten wurden. Die Nitrierung des Esters erfolgte unter denselben Bedingungen und mit den gleichen Mol-Verhältnissen wie beim 5-Nitro-2-jod-thiophen. Aus 125 ccm Alkohol und Aktivkohle sowie anschließend aus 450 ccm Benzin krystallisierten 41.6 g (73% d. Th.) Nitrothiophencarbonsäureäthylester in bis zu 5 cm langen, farblosen Nadeln vom Schmp. 53—57°. Die Natur als Isomerenmischtrug trat besonders deutlich hervor, als entsprechend dem Vorgehen beim Methylester von J. Rinke<sup>20</sup>) eine Probe verseift wurde. Aus 3.5 g des erhaltenen Nitrothiophencarbonsäureäthylesters fiel ein bei 139—141° schmelzendes Säuregemisch an, das erst nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Wasser in einer Ausbeute von 0.45 g auf den Schmp. 156—157° gebracht werden

<sup>37</sup>) D. W. Adamson u. J. Kenner, Jour. chem. Soc. London **1935**, 286; **1937**, 1531.

<sup>38</sup>) Org. Syntheses **18**, 1 [1938].

<sup>39</sup>) G. L. Voerman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **26**, 296 [1907].

<sup>40</sup>) W. Schlenk u. R. Ochs, B. **48**, 679 [1915].

<sup>41</sup>) Org. Syntheses **10**, 48 [1930].



konnte, während die reine 5-Nitro-thiophencarbonsäure-(2) bei 156.5—158<sup>0</sup> geschmolzen war (s. o.). Die Decarboxylierung der 0.45 g mit Cu-Bronze in Chinolin<sup>42)</sup> begann bei 150<sup>0</sup> und endete bei 195<sup>0</sup>. Sie lieferte nach Sublimation des in Äther gelösten Rückstandes im Kugelrohr unter 10 mm und bis 130<sup>0</sup> Luftbadtemp. 0.22 g blaßgelber Nadeln vom Schmp. 42—44<sup>0</sup>, die aus Petroläther ganz weiß mit dem Schmp. 43—44<sup>0</sup> krystallisierten und sich so als reines 2-Nitro-thiophen erwiesen.

5-Amino-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylester (IV): In die mit Eiswasser gekühlte Lösung von 1 g (0.005 Mol) 5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylester in 100 ccm wassergesättigtem Äther (2 Vol.-% H<sub>2</sub>O) wurde ein CO<sub>2</sub>-Strom geschickt und 1 g in Anlehnung an F. L. Hahn u. E. Thieler<sup>43)</sup> aktivierte Aluminiumschuppen auf einnal zugefügt. Die Aktivierung erfolgte im einzelnen so, daß zu 1 g Aluminiumschuppen in einem 100-ccm-Erlenmeyer-Kolben 5—10 ccm 10-proz. wäbr. Hg(CN)<sub>2</sub>-Lösung kamen. Durch Umschwenken benetzten sich schnell alle Flitter, gleichzeitig trat Blausäuregeruch auf. Jetzt erfolgte die Zugabe von 20 ccm konz. Natronlauge. Das sich erhaltende, lebhaft schäumende Gemisch wurde nach etwa 15 Sek. auf eine weitporige Glassinternutsche gegossen, erschöpfend mit Wasser gewaschen, anschließend mit Methanol sowie Äther, und noch ätherfeucht verwendet. Bei der Reduktion verfärbte sich der Äther zunächst rötlich, bald zeigte deutlicher H<sub>2</sub>S-Geruch auch eine teilweise Ringsprengung an. Nach 1 Stde., während der verdunsteter Äther von Zeit zu Zeit ersetzt worden war, wurde die nunmehr farblose Lösung abfiltriert, der aus grauem Schlamm und unveränderten Schuppen bestehende, voluminöse Niederschlag 3-mal mit 50 ccm Äther ausgezogen und die vereinten Lösungen von zwei Parallelansätzen über Natriumsulfat 4—5 Stdn. getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers und Verjagen der letzten Reste an der Wasserstrahlpumpe hinterblieb ein gelbes Öl. Bei 0.001 mm und Luftbadtemperatur bis 110<sup>0</sup> konnten daraus im Kugelrohr unter Hinterlassung eines roten Rückstandes 1.35 g (78% d. Th.) gelbliches Öl destilliert werden, das keine Neigung zur Krystallisation zeigte und sich beim Aufbewahren allmählich zersetzte. Durch Auflösen in Äther und vorsichtiges Fällen mit Petroläther gelang es, den 5-Amino-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylester in Form von reinweißen, geruchlosen, verfilzten Nadelchen vom Schmp. 50—53<sup>0</sup> zu erhalten. Auf die Zunge gebracht, schmeckte eine Probe zunächst etwas bitter und löste hierauf ein anhaltend stumpfes Gefühl aus. Mit Pikrinsäure in Alkohol bildete sich eine rote Schmiere.

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>NS (171.1). Ber. C 49.09, H 5.30, N 8.18. Gef. C 49.39, H 5.41, N 8.10.

5-Acetamino-thiophen-carbonsäure-(2)-äthylester: Beim Versetzen einer Probe des frisch destillierten öligen Esters IV mit der doppelt äquivalenten Menge Essigsäureanhydrid löste sich das Öl zunächst auf, und kurz danach schied sich unter starker Erwärmung weiße Krystalle ab, welche, aus Benzol und Methanol umkrystallisiert, das bei 160—162<sup>0</sup> schmelzende acetylierte Produkt ergaben. Es löste sich leicht in 2-n. Natronlauge. Wie bei allen Aminoestern dieser Reihe bewirkt auch bei dieser Substanz die Acetylierung den Verlust jeglichen Geschmacks und der lokalanästhetischen Wirksamkeit im Gegensatz zu  $\alpha$ -Amino-pyridin<sup>17)</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>NS (213.2). Ber. C 50.65, H 5.20, N 6.57. Gef. C 50.82, H 4.99, N 6.46.

<sup>42)</sup> J. Rinkes, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **51**, 1138 [1932].

<sup>43)</sup> B. **57**, 671 [1924].

5-Amino-thiophen-carbonsäure-(2)-[ $\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester  
(VII).

5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)-[ $\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester: Das 5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)-chlorid<sup>20)</sup> wurde dargestellt durch etwa  $1\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen unter Rückfluß von 8.65 g (0.05 Mole) der Säure mit 30 g ( $5 \times 0.05$  Mole) Thionylchlorid bis zur klaren Lösung. Bei der Destillation ließen sich 8.95 bzw. 9.5 g (93 bzw. 99% d. Th.) rasch in langen Spießen erstarrendes Säurechlorid von Sdp.<sub>17</sub> 146—148° erhalten. Die Auflösung von 9.5 g (0.05 Mole) Säurechlorid in 50 ccm trockenem Benzol erwärmte sich bei Zugabe der Mischung von 5.8 g (0.05 Mole)  $\beta$ -Diäthylamino-äthanol und 50 ccm Benzol. 2-stdg. Kochen unter Rückfluß beendete die Veresterung. Das nach dem Erkalten abgesaugte und äthergewaschene Ester-hydrochlorid löste sich in 100 ccm Wasser. Durch Zugabe von 40 ccm 2-n. Sodalösung (0.07 Mole) fiel der freie Nitroester aus, welcher in 150, 50, 50 ccm Äther aufgenommen wurde. Die mit 50, 50 ccm Wasser gewaschene Ätherlösung trocknete man über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers und Verjagen der letzten Anteile an der Wasserstrahlpumpe hinterblieben 11.1 g (81% d. Th.) bräunliches Öl als Rohausbeute.

Eine aus Alkohol mit Äther umgefällte Probe des 5-Nitro-thiophen-carbonsäure-(2)-[ $\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester-hydrochlorids schmolz ganz unscharf, offenbar unter Zersetzung, bis 118°.

$C_{11}H_{17}O_4N_2ClS$  (308.6). Ber. N 9.08. Gef. N 9.34.

5-Amino-thiophen-carbonsäure-(2)-[ $\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester (VII): Der ölige Diäthylaminoäthylester wurde genau so reduziert wie der Äthylester IV. Von 1.6 g (0.005 Mole) hinterblieben 1.1 g eines leicht rosafarbenen Öles (77% d. Th. Rohausb.). Aufnehmen in 300 ccm trockenem Äther und Fällen mit etwa 0.02-n. äther. Salzsäure lieferte das Hydrochlorid, welches, getrocknet und 2-mal aus sehr wenig absol. Alkohol umkrystallisiert, bei 154—157° schmolz. Die weißen, unter dem Mikroskop erkenntlichen Kryställchen schmeckten bitter; ihre gelbliche, wäßr. Lösung gab selbst in starker Verdünnung mit Sublimat sofort eine weiße Fällung.

$C_{11}H_{19}O_2N_2ClS$  (278.7). Ber. C 47.32, H 6.88, N 10.06. Gef. C 47.34, H 7.12, N 9.87.

5-Amino-furan-carbonsäure-(2)-äthylester (III)<sup>11)</sup>.

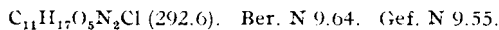
Nach der oben bewährten Veresterungsmethode<sup>41)</sup> ergab 1 Mol Brenzschleimsäure 96% d. Th. Äthylester. Die Nitrierung geschah nach R. Marquis<sup>11)</sup>. Bei der Reduktion, wie oben unter IV, konnten aus 1 g Nitroester nach Umkrystallisation aus 5 ccm Benzol und Zugabe von 1 ccm Benzin leicht sofort 0.5 g (60% d. Th.) Aminoester III in farblosen Würfeln vom Schmp. 93—95.5° erhalten werden, welche zuerst bitter, dann anhaltend stumpf schmeckten. Beim Aufbewahren verfärbten sie sich allmählich gelblich.

5-Amino-furan-carbonsäure-(2)-[ $\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester (VI).

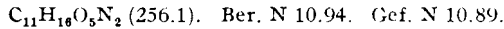
5-Nitro-furan-carbonsäure-(2)-[ $\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester: 5-Nitro-furan-carbonsäure-(2)-chlorid<sup>44)</sup> setzt sich wie das Thiophen-

<sup>44)</sup> H. Gilman u. R. V. Young, Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 465 [1934].

derivat mit  $\beta$ -Diäthylamino-äthanol bereits durch Stehen über Nacht vollständig um. Das schwach gelbstichige Ester-hydrochlorid schmilzt nach Umkrystallisation aus absol. Alkohol bei 157—159° unter Zersetzung.

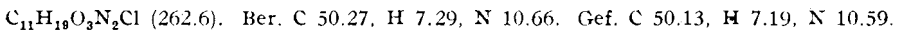


Der freie Ester erstarrt und krystallisiert aus sehr wenig Petroläther in tiefgelben, großen, glänzenden Schuppen vom Schmp. 59—60°.



5-Amino-furan-carbonsäure-(2)-[ $\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester (VI).




Die Bereitung wie bei VII (s. o.) lieferte den Ester VI als hellen Sirup. Das weiße, aus absol. Alkohol umkrystallisierte, hygroscopische Hydrochlorid schmolz bei 154—157° unter Dunkelfärbung. An der Luft färbte es sich rotbraun. Es schmeckte bitter; die bald braun werdende wäßr. Lösung gab selbst in starker Verdünnung mit Sublimat einen Niederschlag.



Prüfung auf Anästhesiewirkung.

Anästhesingruppe<sup>24)</sup>: 20 mg feingepulverte Substanz wurden jeweils auf eine Kaninchencornea mit einem Pulverbläser aufgedudert und mit einem dünnen Glasstäbchen<sup>45)</sup> alle 5 Min. geprüft, um die Zeit bis zur normalen Wiederkehr des Lidreflexes zu ermitteln. Nebeneinander ergaben sich an 3 Kaninchen für I, III, IV folgende Wertepaare:

Tafel 2.

	$-\text{NH}_2$ $-\text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$	Anästhesiedauer in Min.		Mittelwert
I		105	95	100
IV		115	125	120
III		90	100	95

Nach dieser lediglich orientierenden Prüfung erwiesen sich die Äthylester als gleichwertig. Alle 3 Substanzen verursachten keine Reizerscheinungen.

Novocaingruppe: Die Verdünnungen wurden in 0.8-proz. Kochsalzlösung bereitet<sup>46)</sup> und damit an der Beugeseite des Unterarms Quaddeln gesetzt<sup>28)</sup>. Ohne Einsicht der Versuchsperson wurde durch unregelmäßiges Einstechen einer Nadel in die Quaddel oder deren Umgebung die Zeit bis zum Aufhören der Anästhesie durch 5-minütiges Prüfen ermittelt. Die 3 Verbindungen wurden jeweils nebeneinander getestet.

<sup>45)</sup> T. Sollmann, Journ. Pharmacol. exper. Therapeut. 13, 429 [1919].

<sup>46)</sup> Siehe Fußn. 4a), S. 49.

Tafel 3.

	$\text{---NH}_2$ $\text{---CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ $\cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$	Prozent- gehalt	Injek- tions- schmerz	Anästhesiedauer in Min.				
				1	5	10	15	20
II		2	nein	+	+	+	+	+
		0.2	nein	+	+	+	+	+
VII		2	nein	+	+	+	+	+
		0.2	nein	+	+	+	+	+
VI		2	ja	+	---	---	---	---
		0.2	ja	---	---	---	---	---

Im Gegensatz zu den Äthylestern zeigte bei den Diäthylaminoäthylesterhydrochloriden das Furanderivat einen sehr starken Wirkungsabfall. Dieser geht anscheinend nicht parallel mit einer entsprechenden Giftigkeitsverminderung, da bei intraperitonealer Injektion von 0.5 ccm Lösung 200 und 100 mg nach 10 Min., 50 mg nach 90 Min. noch den Tod einer 20 g schweren Maus bewirkten, während für Novocain<sup>47)</sup> 11—22 mg als subcutane, letale Dosis angegeben werden.

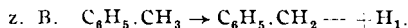
Alle Quaddeln verhielten sich reizlos und gingen gleichzeitig zurück.

Hrn. Prof. Dr. F. Eichholtz sei für die Prüfung der Substanzen am Verfasser herzlich gedankt.

## 65. Franz Hein und H. J. Mesée: Radikalbildung bei der thermischen Spaltung von Benzol und Toluol und ihr Nachweis mit Metaldämpfen.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Leipzig.]  
(Eingegangen am 27. Oktober 1942.)

Die bekannte Tatsache, daß beim Erhitzen von Benzol Diphenyl, von Toluol Dibenzyl entsteht, wenn geeignete Reaktionsbedingungen eingehalten werden, hatte schon länger zu der Auffassung geführt, daß die betreffenden Kohlenwasserstoffe bei höherer Temperatur primär unter Wasserstoffabspaltung in die entsprechenden Radikale übergehen,



Der Zusammentritt dieser Radikale führt dann in einleuchtender Weise zur Bildung der genannten Dialkyle.

Sehr gestützt wurden diese Vorstellungen, als es gelungen war, das vorübergehende Auftreten derartiger Radikale durch thermische Zersetzung von Metallorganoverbindungen unmittelbar nachzuweisen. Das ging sehr glatt bei den einfachsten aliphatischen Radikalen wie  $\text{CH}_3$ - und  $\text{C}_2\text{H}_5$ -, versagte aber beim  $\text{C}_6\text{H}_5$ - und höheren Radikalen. Auch bei der Pyrolyse rein organischer Stoffe konnten  $\text{CH}_3$ - bzw.  $\text{C}_2\text{H}_5$ -Radikale als Zwischenprodukte erkannt werden, womit eine weitere Stütze für die obige Auffassung gegeben war. Der direkte Nachweis von Benzyl- bzw. Phenyl-Radikalen als Pyrolyseprodukte von

<sup>47)</sup> Siehe Fußn. 4d), S. 262.